

**Composition pharmaceutique solide dispersible
et/ou orodispersible non pelliculée contenant
au moins le principe actif metformine, et
procédé de préparation.**

5

DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention se rapporte au domaine de la mise au point de compositions pharmaceutiques solides contenant au moins le principe actif metformine, plus spécifiquement sous la forme de comprimés dispersibles ou orodispersibles à désagréation rapide.

10

ETAT DE LA TECHNIQUE

Le 1,1-diméthylbiguanide, dont la Dénomination Commune Internationale (DCI) est Metformine, est un composé qui induit simultanément une diminution de la production de glucose et une augmentation de sa consommation par l'organisme. La metformine est aussi connue pour inhiber la lipolyse. La metformine est utilisée en thérapeutique comme principe actif normoglycémiant ou hypoglycémiant. En particulier, la metformine est utilisée couramment pour le traitement de l'hyperglycémie, du diabète non insulino-dépendant, associé ou non à une obésité, et éventuellement aussi du diabète insulino-nécessitant ou encore du diabète insulino-dépendant.

15

20

La metformine peut être présentée sous la forme d'un sel. Le brevet américain n° US 3,174,921 décrit divers sels de metformine, tels que les sels de phosphate, sulfate, chlorhydrate, salicylate, maléate, benzoate, éthanedisulfonate, fumarate et glycolate. Le brevet américain n° US 6,031,004 décrit des sels dibasiques de metformine dans lesquels le rapport molaire metformine : : acide dibasique est de 2 : :1, comme par exemple les sels dibasiques de fumarate et de succinate.

25

En général, dans les compositions pharmaceutiques connues, la metformine est incluse sous la forme d'un sel de metformine tel que le chlorhydrate, le chlorophénoxyacétate ou encore le 4,4'-méthylène bis(3-hydroxy-2-naphthoate), ce dernier sel étant communément appelé embonate.

30

La metformine est un principe actif qui n'exerce pleinement son activité normoglycémiante ou hypoglycémiante que lorsqu'il est

35

administré à des doses unitaires supérieures à 500 mg, voire même supérieures à 800 mg.

Diverses préparations pharmaceutiques à base de metformine, sous forme de comprimés pour l'administration orale ont été décrites.

5 Celles qui sont couramment commercialisées se présentent sous la forme de comprimés pelliculés ou enrobés, ou de comprimés sécables, ces comprimés étant classiquement dosés de 500 mg à 850 mg de metformine.

10 Un des inconvénients techniques de la metformine, pour la préparation de comprimés, est la faible compressibilité de ce principe actif, associé à un faible pouvoir liant.

Afin de compenser les inconvénients ci-dessus de la metformine, il a été proposé de fabriquer des comprimés par un procédé incluant une étape de granulation sèche ou par un procédé de compression directe, 15 comme dans les demandes de brevets américains n° US 2003/0021841 et n° US 2003/0104049. La demande n° US 2003/0021841 concerne des comprimés à libération contrôlée dans le temps. Dans la demande n° US 2003/0104049, on résout le problème de trop grande taille des comprimés à base de metformine en excluant expressément toute 20 utilisation d'un agent lubrifiant, tel que le stéarate de magnésium.

Dans la demande PCT n° WO 03/039527, on résout le problème de la grande taille des comprimés, résultant de la faible compressibilité de la metformine, en combinant (i) un polymère hydrophile non ionique, comme une hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire 25 entre 180 000 et 250 000 avec (ii) un polymère hydrophile anionique, comme la carboxyméthylcellulose sodique.

Dans le brevet américain n° US 6,117,451, on résout le problème de fabrication de comprimés à base de metformine par la mise en œuvre d'un procédé comprenant une unique étape de compression directe 30 d'une combinaison complexe de chlorhydrate de metformine et d'au moins huit excipients, parmi lesquels l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, le phosphate de calcium dibasique et le dioxyde de silicium colloïdal. Selon une caractéristique essentielle des comprimés décrits dans ce brevet, le chlorhydrate de metformine est 35 incorporé sous la forme de particules ayant une taille allant de 70 µm à

110 µm, caractéristique sans laquelle il n'est pas possible de réaliser l'étape de compression directe. Les comprimés fabriqués selon l'enseignement de ce brevet possèderaient un temps de désintégration court, bien qu'aucune donnée qualitative ou quantitative concernant le
5 profil de dissolution de la substance active n'est précisée.

De manière générale, même s'il existe des procédés satisfaisants permettant de fabriquer, à partir de diverses combinaisons adaptées de metformine et d'excipients, des comprimés à base de ce principe actif ayant les propriétés mécaniques recherchées, les problèmes techniques
10 de fabrication de comprimés possédant un équilibre des caractéristiques mécaniques de (i) bonne conservation de l'intégrité physique des comprimés au cours du temps de stockage et de (ii) désintégration rapide de ces comprimés en contact avec une solution aqueuse, au moment de leur utilisation n'ont jamais été complètement surmontés.

15 Ainsi, les comprimés à base de metformine qui sont commercialisés aujourd'hui ont de bonnes propriétés de conservation au stockage. En revanche, ces comprimés connus se désintègrent difficilement lors de leur utilisation et aucun d'eux ne possèdent les propriétés de comprimés orodispersibles ou dispersibles tels
20 qu'imposées par la réglementation en vigueur.

En conséquence, l'ensemble des comprimés à base de metformine qui sont commercialisés aujourd'hui entraîne, lors de leur administration par voie orale une gêne importante pour les patients, plus particulièrement pour les patients âgés, qui représentent plus de 60%
25 des patients traités, pour les enfants, mais aussi pour les patients qui sont affectés d'une pathologie de la voie bucco pharyngée. Dans la pratique, les patients sont couramment dans l'obligation de procéder à une désintégration manuelle au moins partielle du comprimé, par exemple par pilage du comprimé à l'aide d'un couvert ou d'un cul de
30 verre, pour former une poudre grossière du comprimé, préalablement à l'ingestion du médicament.

Afin de surmonter les problèmes généraux liés à l'administration des comprimés conventionnels à base de metformine décrits ci-dessus, on a proposé de remplacer la forme pharmaceutique solide par des
35 préparations pharmaceutiques sous forme liquide, qui peuvent être

administrées plus aisément, comme cela est décrit dans la demande PCT n° WO 02/11716. Toutefois, le prix de revient d'une telle formulation sous forme liquide est plus élevé que celui de la forme pharmaceutique sous forme de comprimés. De plus, le volume de liquide qui doit être administré est important. En outre, il est connu que les formes pharmaceutiques sous forme liquide sont beaucoup moins stables que les formes comprimés. Enfin, si l'administration d'une formulation liquide s'avère plus confortable pour le patient, la compliance d'une formulation liquide, c'est à dire l'adhésion des patients à sa prescription, n'est pas améliorée, par rapport aux formulations de comprimés connues.

Il existe donc un besoin, dans l'état de la technique, pour des formulations galéniques à base de metformine qui permettraient de résoudre les inconvénients techniques associés aux formulations connues, qu'elles soient sous forme solide ou liquide..

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Les inconvénients techniques décrits précédemment pour les diverses formulations connues à base de metformine sont désormais résolus selon la présente invention, qui a pour objet de nouvelles formulations solides dispersibles, en particulier hydrodispersibles et orodispersibles à libération immédiate de ce principe actif.

Il a été mis au point, selon l'invention, une composition pharmaceutique solide à base de metformine qui permet la réalisation de comprimés non enrobés et non pelliculés qui ont de bonnes propriétés de conservation au stockage, qui se désintègrent en un temps très court au contact d'une solution aqueuse, y compris l'eau et la salive, et qui permettent une libération rapide du principe actif après administration orale ou dispersion préalable dans une solution aqueuse. Plus spécifiquement, la composition pharmaceutique qui a été mise au point permet la fabrication de comprimés à base de metformine qui se désintègrent après un temps d'immersion dans l'eau inférieur à 3 minutes, comme mesuré selon la norme établie par la Pharmacopée Européenne (4^{ème} édition). Cet effet de désagrégation immédiate est obtenu notamment du fait de l'utilisation, pour fabriquer les comprimés

de l'invention, de granules de la composition pharmaceutique ayant une taille inférieure à 710 μm .

Les caractéristiques du comprimé final hydrodispersible et orodispersible ci-dessus ont été atteintes, selon l'invention, grâce à la
5 mise au point d'une combinaison particulière du ou des principe(s) actif(s) et des excipients qui est définie dans la présente description.

Selon les monographies générales de la Pharmacopée Européenne, un comprimé dispersible, ou hydrodispersible, consiste en un comprimé non enrobé, ou en un comprimé pelliculé, destiné à être
10 dispersé dans l'eau avant l'administration, en donnant une dispersion homogène (Pharmacopée Européenne, Section 4.4, page 3646). Un comprimé orodispersible est un comprimé non enrobé destiné à être placé dans la bouche où il se disperse rapidement avant d'être avalé (Pharmacopée Européenne, Section 4.4, page 3646).

15 Un comprimé orodispersible se désintègre, ou désagrège, dans l'eau R à 37°C en moins de 3 minutes.

Un comprimé dispersible se désintègre, ou désagrège, dans l'eau R à 15°C-25°C en moins de 3 minutes.

De plus, un comprimé dispersible se désagrège en milieu aqueux
20 en donnant des particules dispersées dont aucune n'ont une taille supérieure à 710 μm .

Pour déterminer le temps de désintégration ou désagrégation d'une composition pharmaceutique conforme à l'invention, après sa mise en forme en des comprimés dispersibles, on procède comme dans
25 l'essai référencé « 2.9.1. » décrit dans la Pharmacopée Européenne (4^{ème} édition).

Comme indiqué ci-dessus, les comprimés dispersibles se désagrègent en leurs particules constitutives en moins de trois minutes dans l'eau R, selon l'essai « 2.9.1 » de la Pharmacopée Européenne.
30 (4^{ème} édition).

De plus, lorsqu'on place deux comprimés dispersibles conformes à l'invention dans 100 ml d'eau R, et qu'on agite jusqu'à dispersion totale des particules contenues dans ces comprimés, la dispersion de particules ainsi obtenue est homogène et traverse en totalité un tamis

d'une ouverture de maille nominale de 710 μm (Pharmacopée Européenne, 4^{ème} édition, Section 4-4).

Comme cela sera détaillé plus loin dans la description, les comprimés selon l'invention ne comprennent aucun enrobage ni aucun pelliculage. De plus, les comprimés fabriqués à partir de la composition pharmaceutique selon l'invention ont, pour un dosage donné de metformine, une taille identique, sinon inférieure, aux comprimés antérieurement connus.

En particulier, on a montré que les objectifs poursuivis par l'invention étaient atteints, pour une composition pharmaceutique dont le poids total n'excède pas 1,6 fois le poids total de metformine contenue dans celle-ci, éventuellement présentée sous la forme de l'un de ses sels, du fait de l'utilisation de quantités relatives appropriées d'agent(s) liant et d'agent(s) désintégrant(s), pour la fabrication de comprimés dépourvus de tout agent de pelliculage ou d'enrobage.

L'invention a pour objet une composition pharmaceutique solide dispersible et orodispersible à libération rapide se présentant en milieu aqueux sous la forme de particules d'une taille inférieure à 710 μm , contenant au moins le principe actif metformine, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- a) de 65% à 90% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel, ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant.
- b) de 0,5 à 4% en poids d'un agent liant ou d'une combinaison d'agents liants;
- c) de 1% à 12% en poids d'un agent désintégrant ou d'une combinaison d'agents désintégrants;
- d) de 0% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;
- e) de 0,05% à 3% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ; et
- f) un ou plusieurs excipients additionnels,

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

Par rapport aux compositions connues pour la fabrication de comprimés, la composition pharmaceutique selon l'invention comprend au moins un agent édulcorant, ce qui est de nature à considérablement améliorer la compliance de cette composition, compte tenu de la forte
5 amertume du principe actif metformine.

Ainsi, une autre caractéristique importante de la composition pharmaceutique selon l'invention est la présence, dans cette composition, d'une quantité appropriée d'au moins un agent édulcorant, afin de masquer le goût amer prononcé de la metformine. La composition
10 pharmaceutique selon l'invention peut comprendre une combinaison de deux, trois ou quatre agents édulcorants, dès lors que le pourcentage en poids de la combinaison d'agents édulcorants va de 0,005 % à 3%, par rapport au poids total de la composition.

Afin de compléter l'effet organoleptique de l'agent édulcorant ou de la combinaison d'agents édulcorants, la composition pharmaceutique
15 selon l'invention comprend avantageusement aussi un agent aromatisant ou une combinaison d'agents aromatisant.

Ainsi, selon un mode de réalisation préférentiel de la composition pharmaceutique selon l'invention, les caractéristiques organoleptiques
20 sont encore améliorées par l'addition d'un agent aromatisant ou d'une combinaison d'agents aromatisant.

Ainsi, selon un premier mode de réalisation particulier, la composition pharmaceutique selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend aussi de 0,01% à 6% en poids d'un agent aromatisant,
25 ou d'une combinaison d'agents aromatisant, par rapport a poids total de la composition.

De préférence, le ou les agent(s) liant(s) est (sont) choisi(s) parmi la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose sodique, l'acide alginique, l'hydroxypropylméthylcellulose et l'oxyde de polyéthylène.

30 Comme polyvinylpyrrolidone, on choisit préférentiellement une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 (p. ex. Kollidon® 30), ou encore celles commercialisées sous les désignations Kollidon® 25, Kollidon® 90 F, Plasdone® K-29/32, Plasdone® K-90 D/M, Povidone® K-90.

Comme carboxyméthylcellulose sodique, on choisit préférentiellement celles commercialisées sous les désignations Blanose® ; Akucel®, Nymcel® ;

Comme hydroxypropylméthylcellulose, on choisit
5 préférentiellement celles considérées sous les désignations Meocel®ES. Metolose.

Comme oxyde de polyéthylène, on choisit préférentiellement celui commercialisé sous la désignation Polyox® WSR N-10.

De préférence, que le ou les agent(s) désintégrant(s) est (sont)
10 choisi(s) parmi la croscarmellose sodique, la polyvinylpyrrolidone réticulée, le glycolate d'amidon sodique, l'amidon de blé ou de maïs et l'amidon prégélatinisé.

Comme croscarmellose sodique, on choisit préférentiellement celui commercialisé sous la désignation AC-Di-SOL® , Pharmacel XL ;
15 Primellose®, Solutab®, Nymcel ZSX.

Comme polyvinylpyrrolidone réticulée, on choisit préférentiellement celles commercialisées sous les désignations Kollidon® CL, Kollidon® CL-M, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10, Polyplasdone® INF-10.

20 Comme glycolate d'amidon sodique, on choisit préférentiellement celui commercialisé sous la désignation Explotab® ; Primopel®.

Comme amidon on choisit préférentiellement l'amidon de maïs.

Comme amidon prégélatinisé, on choisit préférentiellement ceux commercialisés sous les désignations Lycatab® C ou Lycatab® PGS ou
25 encore C*Pharm® DC 93000 ; Starch®1500.

De préférence, le ou les agent(s) diluant(s) est (sont) choisi(s) parmi le lactose, le mannitol, la cellulose, la cellulose microcristalline et le carbonate de calcium.

Comme cellulose microcristalline, on choisit préférentiellement
30 parmi celles commercialisées sous les désignations Vivapur® 99, Vivapur® 101, Vivapur® 102, Vivapur® 200, Avicel® PH 101, Avicel® PH 102, Avicel® PH 105, Avicel® PH 200, Tabulose® 101, Tabulose® 102, Tabulose® 250 Vivapur® 12 ; Vivapur® 20 ; Vivapur® 301 ; Vivapur® 302 ; Avicel® PH 112 ; Avicel® PH 113 ; Avicel® PH 301 ;
35 Avicel® PH 302 ; Avicel® PH 103.

De préférence, le ou les agent(s) édulcorant(s) est (sont) choisi(s) parmi le gluconate, l'aspartame, le cyclamate, le saccharinate de sodium, l'acesulfame de potassium, le xylitol et le maltitol.

De préférence, le ou les agent(s) aromatisant est (sont) choisi(s) parmi un arôme de fruit, un arôme menthe, un arôme anis, un arôme miel, un arôme vanille, un arôme thé, et un arôme verveine. Selon une caractéristique importante, le ou les agents aromatisant inclus dans une composition pharmaceutique conforme à l'invention sont dépourvus d'effet sur la glycémie.

Notamment, on utilise le ou les agents aromatisant suivants : abricot, abricot-orange, agrumes, ananas-noix de coco, anis, banane, cacao, caramel, caramel-fruit, cassis, cerise, cerise griotte, cerise-framboise, citron, citron-vert, essence d'orange, fleur d'oranger, fraise, framboise, fruit de la passion, fruits de la forêt, fruits du verger, fruits rouges, fruits rouges/caramel, grenadine, groseille, jus d'orange, mandarine, mangue, menthe, menthe poivrée, menthe-eucalyptus, miel, mirabelle, mûre, myrtille, pamplemousse, pêche, poire, pomme, prune, pulpe d'orange, raisin, réglisse, romarin-oranger, thé, vanille, verveine ou violette.

Préférentiellement, l'agent aromatisant est adsorbé sur un support approprié, puis incorporé, dans une composition pharmaceutique selon l'invention, sous la forme d'une poudre du support préalablement imprégné. Tout type de support conventionnel en pharmacie peut être utilisé pour l'agent aromatisant, comme par exemple une poudre de silice, d'amidon, de cellulose ou de maltodextrine.

Dans une composition pharmaceutique selon l'invention, la metformine, ou le sel de metformine et dérivés, se présente avantageusement sous la forme de particules solides ayant une granulométrie inférieure 100 μm . L'utilisation d'une metformine ayant une granulométrie inférieure à 100 μm permet la fabrication finale de comprimés par un procédé simple et rapide comprenant essentiellement une étape de compression directe de la composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, en présence d'une quantité appropriée d'un agent lubrifiant. De préférence, la quantité appropriée de l'agent lubrifiant va de 0,01% à 1% en poids, par rapport au total de la composition.

Par « granulométrie » d'une poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention, on entend la taille moyenne des grains qui la constituent. La taille moyenne des grains peut être mesurée par toute technique conventionnelle connue en soi. Notamment, l'homme du métier peut avoir recours à une mesure de la granulométrie à laser du type Beckman Coulter® ou Malvern®, comme cela est décrit dans les exemples.

Les sels de metformine sont préférentiellement choisis parmi, les sels de phosphate, sulfate, chlorhydrate, salicylate, maléate, benzoate, éthanedisulfonate, fumarate, succinate, chlorophénoxyacétate, embonate et glycolate.

L'utilisation d'une quantité de 0,5% à 3,5% en poids de l'agent liant ou de la combinaison d'agents liants permet de lier efficacement entre eux les granules de principe actif, lequel est pratiquement dépourvu de pouvoir liant en lui-même.

De plus, l'utilisation de 1% à 12% en poids d'un agent désintégrant ou d'une combinaison d'agents désintégrants permet de contribuer de manière essentielle aux caractéristiques mécaniques de désintégration en solution aqueuse des comprimés qui sont ensuite fabriqués.

L'ensemble des agents désintégrants spécifiés dans la présente description peuvent être mis en œuvre pour la fabrication de comprimés ayant la qualité de comprimés dispersibles et orodispersibles, qui ont de bonnes propriétés de conservation au stockage et les propriétés requises de désintégration rapide en leurs particules constitutives, après mise en contact avec l'eau ou une solution aqueuse.

Toutefois, certains agents désintégrants, tels que la polyvinylpyrrolidone, particulièrement la polyvinylpyrrolidone ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000, sont ceux qui permettent l'obtention des meilleurs résultats.

Notamment, on a montré que lorsque l'on utilise un agent désintégrant tel que de l'amidon de maïs pré-gélatinisé, ou partiellement pré-gélatinisé, par exemple le Lycatab® C ou le Lycatab® PGS, les comprimés qui sont ensuite fabriqués, bien que conformes à l'invention, possèdent des irrégularités de masse et de dureté. Un tel effet est

montré notamment pour la composition de l'invention décrite dans les exemples 5, 6, et 8 à 10.

De plus, une quantité d'agent désintégrant supérieure à celle prescrite entraîne un allongement inacceptable du temps de libération de la metformine. C'est la raison pour laquelle l'utilisation d'un agent désintégrant dans des pourcentages en poids supérieurs à 12% doit être évité. Pour l'obtention des meilleurs résultats, il est avantageux d'utiliser une quantité de l'agent désintégrant ou de la combinaison d'agents désintégrants qui ne dépasse pas 6% en poids, par rapport au poids total de la composition.

Egalement, une proportion trop grande d'agent diluant peut entraîner des inconvénients concernant les propriétés de conservation lors du stockage, les propriétés de désintégration lors du contact avec l'eau, et les propriétés de libération du ou des principe(s) actif(s). De préférence, la quantité d'agent diluant n'est pas supérieure à 8% en poids, par rapport au poids total de la composition.

Afin de compléter l'effet hypoglycémiant ou normoglycémiant de la metformine, pour le traitement du patient, la composition pharmaceutique selon l'invention peut comprendre, en association avec la metformine, également un second principe actif hypoglycémiant qui sont actifs à faible dose, des hypoglycémiants de type sulfamide, choisi entre autres parmi le glicazide, le glipizide, le chlorpropamide, le glimepiride, le glibenclamide et leurs dérivés.

Alternativement, la composition pharmaceutique selon l'invention peut comprendre, en association avec la metformine, un second principe actif choisi entre autres parmi :

- un agoniste PPAR Gamma (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) ou Glitazone tel que le rosiglitazone, le pioglitazone, et le balaglitazone, et leurs dérivés, ou
- un agoniste PPAR Gamma et Alpha ou Glitazar tel que le terapglitazar, le muraglitazar, et le ragaglitazar, et leur dérivés ou
- un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase (DPPIV), ou
- l'acarbose et dérivés, ou

- un hypocholestérolémiant de type fibrate tel que le fénofibrate et dérivés.

Dans une composition pharmaceutique conforme à l'invention, le second principe actif hypoglycémiant est présent, de préférence, en une quantité
5 allant de 0,01% à 10% en poids, par rapport au poids total de la composition, dans la combinaison de 65% à 90% en poids de l'association de principes actifs.

Selon un mode de réalisation particulier de la composition pharmaceutique de l'invention celle-ci est caractérisée en ce qu'elle
10 comprend :

- a) de 65% à 80% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant;
- b) de 0,5% à 4% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans
15 l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;
- c) de 1% à 10% en poids d'une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau ;
- d) de 0,5% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents liants;
- 20 e) de 0,05% à 3% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ; et
- f) un ou plusieurs excipients additionnels,

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

25 De manière tout à fait préférée, afin de préparer des comprimés ayant les caractéristiques mécaniques et de désintégration optimales, la composition pharmaceutique de l'invention, après désintégration dans l'eau, ne comprend aucune particule issue de la désintégration ayant une
30 taille supérieure à 710 μm . On comprend que chaque granule issu de la désintégration du comprimé est constitué (i) d'un noyau interne comprenant le principe actif en association avec le ou les excipients appropriés, et (ii) une couche externe comprenant l'agent édulcorant en association avec le ou les excipients appropriés.

Avantageusement, afin d'atteindre les caractéristiques
35 mécaniques et les caractéristiques de libération immédiate du principe

actif qui sont recherchées, le noyau interne représente de 75% à 85% en poids, par rapport au poids total de la composition et la couche externe représente de 15% à 25% en poids, par rapport au poids total de ladite composition.

5 De manière tout à fait préférée, la metformine est incluse dans le noyau interne en association avec l'agent liant, de préférence la polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000, le noyau pouvant en outre, dans certains modes de réalisation, également comprendre un ou plusieurs autres
10 excipients appropriés, principalement un ou plusieurs autres agents liants et, dans certaines formes de réalisation, également un agent édulcorant ou une combinaison d'agents édulcorants ainsi que, le cas échéant, un agent aromatisant ou une combinaison d'agents aromatisant.

15 De manière tout à fait préférée, la couche externe comprend les excipients qui vont conférer aux comprimés à fabriquer leurs caractéristiques mécaniques et les caractéristiques de libération du principe actif, à savoir essentiellement l'agent désintégrant ou la combinaison d'agents désintégrants, de préférence la
20 polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau. C'est aussi dans la couche externe qu'est inclus l'agent édulcorant ou la combinaison d'agents édulcorants. De préférence, l'agent aromatisant ou la combinaison d'agents aromatisant sont aussi inclus dans la couche externe. Enfin, au moment de la fabrication du comprimé, on ajoute une
25 quantité appropriée d'un agent lubrifiant ou d'une combinaison d'agents lubrifiants à la couche externe.

Le ou les agents lubrifiants sont de préférence choisis parmi le stéarate de magnésium, l'acide stéarique et ses dérivés, le stéaryl fumarate de sodium et le benzoate de sodium.

30 Ainsi, selon une mode de réalisation préférentiel des granules de la composition pharmaceutique de l'invention, la metformine est comprise en totalité dans le noyau interne desdits granules.

L'invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique telle que définie précédemment, laquelle composition est constituée,
35 respectivement de :

(i) un noyau interne comprenant :

a) de 65% à 80% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant; et

5 b) de 0,5% à 4% en poids d'un agent liant ou d'une combinaison d'agents liants;

et

(ii) une couche externe non pelliculée comprenant :

10 a) de 0% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;

b) de 1% à 10% en poids d'un agent désintégrant ou d'une combinaison d'agents désintégrants; et

c) de 0,05% à 3% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ;

15 les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

Préférentiellement, l'agent liant est une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000.

20 Préférentiellement, l'agent désintégrant est une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau .

L'invention est également relative, dans un de ses modes de réalisation préférés, à une composition pharmaceutique telle que définie précédemment, laquelle composition comprend :

25 (i) un noyau interne comprenant :

a) de 76% à 77% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ; et

b) de 2,5% à 3,5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;

30 et

(ii) une couche externe non pelliculée comprenant :

a) de 6,5% à 7,5% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;

35 b) de 4,5% à 5,5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau ; et

c) de 0,5% à 2,5% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ;

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

5 La présente invention concerne aussi une composition pharmaceutique telle que définies ci-dessus, caractérisée en ce qu'elle est constituée de :

(i) un noyau interne comprenant :

a) 76,92% en poids du principe actif chlorhydrate de metformine ; et

10 b) 3,08% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;
et

(ii) une couche externe non pelliculée comprenant :

15 a) 7% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;

b) 5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau ;

c) 2% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ;

20 d) 5% en poids d'un agent aromatisant ou d'une combinaison d'agents aromatisant; et

e) 1% en poids d'un agent conservateur ;

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

25 Comme cela a déjà été mentionné précédemment, la metformine se présente préférentiellement sous la forme d'un sel choisi parmi les sels de phosphate, sulfate, chlorhydrate, salicylate, maléate, benzoate, éthanedisulfonate, fumarate, succinate, chlorophénoxyacétate, embonate et glycolate.

30 La composition pharmaceutique telle qu'elle est décrite en détail ci-dessus est utilisée pour la fabrication de comprimés hydrodispersibles à base de metformine, selon l'un quelconque des différents procédés de fabrication de comprimés connus dans l'état de la technique.

L'invention a donc aussi pour objet un comprimé pharmaceutique non pelliculé et non enrobé, hydrodispersible, caractérisé en ce qu'il est constitué d'une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus.

On a montré que les comprimés fabriqués à partir de la composition pharmaceutique selon l'invention pouvaient être stockés pendant plusieurs mois, sans changement important de leurs caractéristiques mécaniques de dureté, contrairement à de nombreuses formulations de metformine sous forme de comprimés connues antérieurement. Ainsi, avec des comprimés préparés à l'aide des compositions pharmaceutiques connues, on observe une augmentation importante de la dureté des comprimés au cours du temps de stockage. Notamment, avec certains comprimés conventionnels ayant une dureté initiale, après fabrication, de l'ordre de 100 N, la dureté pouvait aller jusqu'à 500 N après plusieurs mois de stockage, ce qui obligeait le patient à piler le comprimé pour obtenir une poudre grossière du médicament qui puisse être ingérée par voie orale, éventuellement après mise en suspension préalable dans de l'eau ou dans une solution aqueuse quelconque. En effet, l'accroissement au cours du temps de la dureté des comprimés conventionnels entraîne simultanément une dégradation importante des caractéristiques de désintégration de ces comprimés, qui ne consistent donc pas en des comprimés hydrodispersibles ou orodispersibles, selon la définition de la Pharmacopée Européenne.

Au contraire, la combinaison spécifique de principe(s) actif(s) et d'excipients de la composition pharmaceutique selon l'invention, surtout lorsqu'elle se présente sous la forme d'une composition pharmaceutique sous forme de granules possédant chacun le noyau interne et la couche externe décrits précédemment, permet la fabrication de comprimés dont les caractéristiques de dureté ne varient pas au cours du temps de stockage, lesquels, en conséquence, lors de leur utilisation par le patient, possèdent les caractéristiques requises par la Pharmacopée Européenne pour être qualifiés de comprimés dispersibles, en particulier hydrodispersibles, et orodispersibles.

De préférence, chaque comprimé selon l'invention comprend une quantité de metformine, éventuellement présentée sous la forme de l'un

de ses sels, allant de 100 mg à 3000 mg, avantageusement de 250 mg à 1200 mg, de préférence de 250mg à 1000 mg. Un comprimé selon l'invention peut ainsi contenir une quantité de metformine, éventuellement présentée sous la forme d'un sel, de 250 mg, de 500 mg, 5 750 mg, 850 mg, 1000 mg ou 1100 mg.

Selon une caractéristique essentielle, du fait de la combinaison qualitative et quantitative spécifique en principe actif et excipients de la composition pharmaceutique définie ci-dessus, il n'est pas requis de recouvrir un comprimé à base de metformine selon l'invention d'une 10 quelconque couche d'enrobage ou de pelliculage externe.

Notamment, un enrobage ou un pelliculage destiné à masquer l'amertume de la metformine n'est pas nécessaire, du fait de la présence du ou des agents édulcorants et éventuellement également du ou des agents aromatisant.

15 En second lieu, compte tenu des bonnes caractéristiques mécaniques et des bonnes caractéristiques de libération du principe actif des comprimés réalisés à partir de la composition pharmaceutique de l'invention, un film d'enrobage ou de pelliculage protecteur constituerait un inconvénient, car il serait susceptible de modifier lesdites 20 caractéristiques mécaniques ou de profil de libération du principe actif. En effet, l'utilisation d'un agent d'enrobage ou de pelliculage aurait pour effet d'augmenter considérablement le temps de désintégration du comprimé en ses granules constitutifs, au contact avec l'eau ou une solution aqueuse.

25 Avantageusement, un comprimé conforme à l'invention possède une résistance à la rupture supérieure à 100 N et se disperse dans l'eau distillée à 20°C en moins de 10 minutes, mieux en moins de 5 minutes et encore mieux en moins de 3 minutes.

De manière tout à fait préférée, un comprimé selon l'invention a 30 une résistance à la rupture supérieure à 110 N et même supérieure à 120 N.

De manière tout à fait préférée, un comprimé selon l'invention se disperse dans l'eau distillée à 20°C en moins de 2 minutes, mieux en moins de 1,5 minutes et encore mieux en moins de 1 minute.

On a montré selon l'invention que le procédé tel que décrit ci-dessus permet l'obtention facilement, et à moindre coût, de comprimés de metformine ou de l'un de ses dérivés, éventuellement en association avec un second principe actif, lesquels possèdent un profil de dissolution *in vitro* et un profil pharmacocinétique *in vivo* au moins identiques à celui observé avec les comprimés de metformine pelliculés préparés selon les procédés décrits dans l'état de la technique.

Les valeurs de concentration plasmatique maximum (C_{\max}), de temps nécessaire à l'obtention de la concentration plasmatique maximum (T_{\max}) et d'aire sous la courbe de concentration plasmatique (AUC) ont été calculées à partir des profils pharmacocinétiques, pour des comprimés préparés selon l'invention et pour des comprimés à libération immédiate (non dispersibles) préparées avec un procédé incluant une étape de granulation humide, comme dans l'état de la technique. L'ensemble de ces valeurs a été comparé dans l'exemple 14.

De préférence, le comprimé de l'invention, possède un profil pharmacocinétique établi à partir de deux comprimés dosés chacun à 500 mg, caractérisé par une aire sous la courbe de concentration plasmatique mesurée *in vivo* (AUC), comprise entre 10000 ng.h/ml et 16250 ng.h/ml et de préférence de l'ordre de 12500 ng.h/ml.

De préférence, le comprimé de l'invention, possède un profil pharmacocinétique établi à partir de deux comprimés dosés chacun à 500 mg, caractérisé par une valeur de concentration plasmatique maximum (C_{\max}) comprise entre 1600 ng/ml et 2600 ng/ml et de préférence de l'ordre de 2000 ng/ml.

De préférence, le comprimé de l'invention, possède un profil pharmacocinétique établi à partir de deux comprimés dosés chacun à 500 mg, caractérisé par une valeur de T_{\max} comprise entre 2h et 3,25h et de préférence de l'ordre de 2,5 h.

Par « valeur de T_{\max} », l'homme du métier comprendra le temps nécessaire à l'obtention de la concentration plasmatique maximum.

Le comprimé selon l'invention, dosé à 500 mg en chlorhydrate de metformine donne des résultats qui sont extrapolables aux compositions du même type et comprenant des dosages inférieurs en chlorhydrate de

metformine, l'absorption du chlorhydrate de metformine chez l'homme étant linéaire de 0 à 1000 mg.

De préférence, le comprimé de l'invention, dosé à 500 mg libère entre 50% et 100% de la dose de principe actif et préférentiellement au moins 80% de la dose de chlorhydrate de metformine en 5 min dans un milieu tampon physiologique pH 6,8, à 37°C.

Les comprimés de l'invention, dosés à 500mg en chlorhydrate de metformine, administrés en deux prises de 500 mg, donnent des résultats qui sont extrapolables aux compositions du même type et comprenant des dosages inférieurs en chlorhydrate de metformine, l'absorption du chlorhydrate de metformine chez l'homme est linéaire de 0 à 1000 mg.

L'extrapolation au niveau de l'AUC et du C_{max} s'établit sur la base d'une règle de trois, la valeur du Tmax restant inchangée, comprise entre 2h et 3,25h et de préférence de l'ordre de 2,5h.

La composition qualitative et quantitative en principe actif et excipients de la composition pharmaceutique selon l'invention rendent possible la fabrication de comprimés, à partir de cette composition, selon différents procédés, respectivement des procédés par granulation sèche ou par granulation humide, ou encore des procédés par compression directe.

Pour la mise en œuvre d'un procédé de fabrication de comprimés comprenant une étape de granulation, que ce soit par voie sèche ou par voie humide, on utilise de préférence la metformine ou son sel sous la forme de granules dont la granulométrie est inférieure à 100 μm . L'étape de granulation permet d'accroître la densité de noyau contenant le principe actif.

Comme cela est classique, pour fabriquer un comprimé selon l'invention, on ajoute en dernier lieu une quantité appropriée d'un agent lubrifiant ou d'une combinaison d'agents lubrifiants aux granules, avant l'étape de compression finale, afin de minimiser le phénomène d'adhérence des comprimés à la surface du poinçon.

Ainsi, l'invention a aussi pour objet un procédé pour préparer un comprimé pharmaceutique tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) préparer le noyau (i) tel que défini précédemment, par granulation humide d'un mélange des quantités appropriées de metformine, éventuellement sous la forme d'un sel, et de la polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;

b) sécher les granules obtenus à l'étape a) ;

c) ajouter aux granules obtenus à l'étape b) le mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie précédemment ; et

d) réaliser une compression des granules obtenus à l'étape c).

L'invention est également relative à un procédé pour préparer un comprimé pharmaceutique tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) préparer le noyau (i) tel que défini précédemment, par granulation sèche d'un mélange des quantités appropriées de metformine, éventuellement sous la forme d'un sel, et de la polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;

b) compacter les granules secs obtenus à l'étape a) ;

c) ajouter aux granules obtenus à l'étape b) le mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie précédemment ; et

d) réaliser une compression des granules obtenus à l'étape c).

La présente invention concerne aussi un procédé pour préparer un comprimé pharmaceutique tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) préparer un mélange des constituants du noyau (i) tel que défini ci-dessus, par granulation sèche d'un mélange des quantités appropriées de metformine, éventuellement sous la forme d'un sel, et de la polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;

b) ajouter aux granules obtenus à l'étape a), le mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie ci-dessus ; et

c) réaliser une compression des granules obtenus à l'étape b).

Ce dernier procédé de fabrication de comprimés est utilisé de préférence lorsque la metformine ou son sel se présente sous la forme de particules ayant une granulométrie supérieure à 100 µm.

La présente invention est en outre illustrée, sans pour autant y être limitée, par les figures et les exemples suivants.

FIGURES

5

La **Figure 1** illustre une étude comparative du profil de dissolution *in vitro* des comprimés de metformine dosés à 500mg selon l'invention en fonction du temps. 3 courbes (début ; moyenne ; et fin de compression) sont représentées et illustrent le moment où les comprimés issus du lot

10 23421 ont subi l'étape de compression.

Cette étude est réalisée selon les paramètres de dissolution *in vitro* suivants :

- Appareil de dissolution à pales tournantes SOTAX AT 7 (ou équivalent)

- Spectrophotomètre Lambda 20 PERKIN ELMER (ou équivalent)

15

- Milieu : 500 ml de solution tampon physiologique pH 6,8

- Longueur d'onde 260 nm

- Cuves quartz de longueur de trajet optique 1 cm

- Vitesse de rotation des pâles : 75 rpm

20

La **Figure 2** illustre une étude comparative du profil de dissolution *in vitro* des comprimés de metformine dosés à 1000mg selon l'invention en fonction du temps. 3 courbes (début ; moyenne ; et fin de compression) sont représentées et illustrent le moment où les comprimés issus du lot 23422 ont subi l'étape de compression.

25

Cette étude est réalisée selon les paramètres de dissolution *in vitro* suivants :

- Appareil de dissolution à pales tournantes SOTAX AT 7 (ou équivalent)

- Spectrophotomètre Lambda 20 PERKIN ELMER (ou équivalent)

- Milieu : 1000 ml de solution tampon physiologique pH 6,8

30

- Longueur d'onde 260 nm

- Cuves quartz de longueur de trajet optique 1 cm

- Vitesse de rotation des pâles : 75 rpm

35

La **figure 3** illustre une étude comparative du profil de pharmacocinétique *in vivo* entre des comprimés de metformine

orodispersibles ou dispersibles dosés à 500 mg selon l'invention, administrés en deux prises de 500 mg, et des comprimés de metformine dosés à 500 mg (administrés en deux prises de 500 mg), pelliculés, commercialisés sous la marque Glucophage®.

5

La figure 4 est une représentation sous forme de logarithme népérien (Ln) des courbes de la figure 3.

EXEMPLES

10 **Exemple 1 : Composition dispersible de Metformine HCl 1 000 mg - Procédé de granulation humide**

1. Ingrédients

- Metformine HCl
- Povidone K30 (KOLLIDON® 30)
- 15 - Crosspovidone (KOLLIDON® XL)
- Arôme orange-pamplemousse
- Aspartam
- Stéarate de magnésium

20 **2. Mode opératoire :**

- La Metformine HCl est introduite dans un mélangeur granulateur haute vitesse de type ROTOLAB®.
- La povidone est solubilisée dans de l'eau purifiée (25 % m/m).
- L'opération de granulation est réalisée dans le ROTOLAB® équipé d'un
- 25 axe d'agitation de type tripale et par incorporation de la solution de povidone sur le principe actif. L'opération est complétée par une quantité suffisante d'eau afin d'obtenir un grain de qualité satisfaisante.
- Le grain ainsi obtenu est séché en lit d'air fluidisé de type Mini GLATT pendant environ 5 minutes à 40° C dans le but d'obtenir un grain
- 30 d'humidité résiduelle proche de 1,0 pour cent.
- Le grain est calibré à l'aide d'un granulateur oscillant de type ERWEKA équipé d'une grille en acier inoxydable de diamètre d'ouverture de maille 1,0 mm.
- Le grain calibré est introduit dans une cuve de mélangeur de poudre à
- 35 retournement de type TURBULA ou équivalent.

- L'arôme, l'édulcorant et le désintégrant sont ajoutés au mélange.
- La durée du mélange est fixée à 10 minutes environ.
- Le lubrifiant est ajouté au mélange et la durée du mélange est de 1 minute environ.
- 5 - Le mélange final ainsi obtenu est introduire dans la trémie d'alimentation de la machine à comprimer rotative de type MR6 équipée d'un poinçon de forme 20x9,5.

3. Caractéristiques du comprimé :

- 10 - Masse moyenne : 1 100 mg
- Dureté : 160 N
- Désagréation : 53 secondes
- Finesse des particules (< 710 µm) : conforme

15 Exemple 2 : Composition dispersible de Metformine HCl 500 mg 1 000 mg - Procédé de granulation humide

1. Ingrédients

- Metformine HCl
- Copovidone (KOLLIDON® VA 64)
- 20 - Silice hydratée
- Arôme orange
- Acide citrique
- L-HPC 11
- Stéarate de magnésium

25

2. Mode opératoire :

- La Metformine HCl est mélangée à la copovidone, la silice hydratée, l'arôme, l'acide citrique et la L-HPC 11 pendant 10 minutes au TURBULA.
- 30 - Le mélange est ensuite compacté puis calibré sur 3,5 mm puis 1,0 mm. Le granulé est ensuite mélangé au stéarate de magnésium pendant 3 minutes environ.
- Le mélange final est ensuite comprimé sur machine à comprimer rotative de type MR6 équipée d'un poinçon de forme 20x9,5.

- Une fraction du mélange final est aussi comprimée sur des poinçons de format 12R16.

5 **3. Caractéristiques du comprimé :**

- Masse moyenne : 1 200 mg
- Dureté : 250 N
- Désagréation : 1 min 30
- Finesse des particules (< 710 µm) : conforme

10

Exemple 3 : Composition dispersible dosée à 1 000 mg de Metformine et mg de Glipizide fabriqué par granulation humide

1. Ingrédients

- Metformine HCl
- 15 - Glipizide
- Povidone K30 (KOLLIDON® 30)
- Crosspovidone (KOLLIDON® XL)
- Arôme orange-pamplemousse
- Aspartam
- 20 - Stéarate de magnésium

2. Mode opératoire :

- La Metformine HCl et le Glipizide sont introduits dans un mélangeur granulateur haute vitesse de type ROTOLAB®.
- 25 - La povidone est solubilisée dans de l'eau purifiée (25 % m/m).
- L'opération de granulation est réalisée dans le ROTOLAB® équipé d'un axe d'agitation de type tripale et par incorporation de la solution de povidone sur le principe actif. L'opération est complétée par une quantité suffisante d'eau afin d'obtenir un grain de qualité satisfaisante.
- 30 - Le grain ainsi obtenu est séché en lit d'air fluidisé de type Mini GLATT pendant environ 5 minutes à 40° C dans le but d'obtenir un grain d'humidité résiduelle proche de 1,0 pour cent.
- Le grain est calibré à l'aide d'un granulateur oscillant de type ERWEKA équipé d'une grille en acier inoxydable de diamètre d'ouverture de maille
- 35 1,0 mm.

- Le grain calibré est introduit dans une cuve de mélangeur de poudre à retournement de type TURBULA ou équivalent.
- L'arôme, l'édulcorant et le désintégrant sont ajoutés au mélange.
- La durée du mélange est fixée à 10 minutes environ.
- 5 - Le lubrifiant est ajouté au mélange et la durée du mélange est de 1 minute environ.
- Le mélange final ainsi obtenu est introduire dans la trémie d'alimentation de la machine à comprimer rotative de type MR6 équipée d'un poinçon de forme 20x9,5.

10

3. Caractéristiques du comprimé :

- Masse moyenne : 1 100 mg
- Dureté : 160 N
- Désagréation : 53 secondes
- 15 - Finesse des particules (< 710 µm) : conforme

**Exemple 4 : Composition dispersible de Metformine HCl 1 000 mg -
Procédé de granulation humide****1. Ingrédients**

- 20 - Metformine HCl
- Povidone K30 (KOLLIDON® 30)
- Crosspovidone (KOLLIDON® XL)
- Arôme orange-pamplemousse
- Xylitol 10 (70 % m/m)
- 25 - Saccharinate de sodium 0,1 % (1 % m/m)
- Stéarate de magnésium

2. Mode opératoire :

- La Metformine HCl est introduite dans un mélangeur granulateur haute vitesse de type ROTOLAB[®].
- La povidone est solubilisée dans de l'eau purifiée (25 % m/m).
- 5 - L'opération de granulation est réalisée dans le ROTOLAB[®] équipé d'un axe d'agitation de type tripale et par incorporation de la solution de povidone sur le principe actif. L'opération est complétée par une quantité suffisante d'eau afin d'obtenir un grain de qualité satisfaisante.
- Le grain ainsi obtenu est séché en lit d'air fluidisé de type Mini GLATT pendant environ 5 minutes à 40° C dans le but d'obtenir un grain d'humidité résiduelle proche de 1,0 pour cent.
- Le grain est calibré à l'aide d'un granulateur oscillant de type ERWEKA équipé d'une grille en acier inoxydable de diamètre d'ouverture de maille 1,0 mm.
- 15 - Le grain calibré est introduit dans une cuve de mélangeur de poudre à retournement de type TURBULA ou équivalent.
- L'arôme, l'édulcorant et le désintégrant sont ajoutés au mélange.
- La durée du mélange est fixée à 10 minutes environ.
- Le lubrifiant est ajouté au mélange et la durée du mélange est de 1 minute environ.
- 20 - Le mélange final ainsi obtenu est introduit dans la trémie d'alimentation de la machine à comprimer rotative de type MR6 équipée d'un poinçon de forme 20x9,5.

3. Caractéristiques du comprimé :

- Masse moyenne : 1 100 mg
- Dureté : 160 N
- Désagréation : 53 secondes
- Finesse des particules (< 710 µm) : conforme

30

Exemples 5 à 10

La composition qualitative et quantitative en principe actif et excipients des compositions des exemples 5 à 10, ainsi que les autres caractéristiques étudiées de ces compositions, sont détaillées dans le

35 Tableau 1 ci-dessous.

La composition pharmaceutique permettant la fabrication de comprimés possédant les meilleures caractéristiques, à la fois du point de vue de la dureté, du temps de désintégration du comprimé en solution aqueuse et du temps de libération du principe actif, est la composition de

5 l'exemple 7.

TABLEAU I

Composition (Quantités en %)	Exemple 5 GAL 332-01 03CDA053103	Exemple 6 GAL 332-02 03CV061101
Phase interne		
A0130	76,92	76,92
Kollidon 30 poudre	2,08	2,08
Kollidon 30 (solution 20%)	1,00	1,00
Lycatab C	-	-
Phase externe		
Cellulose microcristalline type 12 (Vivapur)	9,00	7,00
Arôme Orange Pamplémousse 35B250	4,00	5,00
Saccharinate de sodium	1,00	2,00
Benzoate de sodium micronisé	1,00	1,00
Crospovidone (kollidon CL)	-	-
Lycatab C	5,00	5,00
Lycatab PGS	-	-
Poids Théorique des comprimés (mg)	1300	1300
Mode de séchage	étuve	étuve
Calibrage	1 mm	1 mm
Contrôles du Grain	03CV052202	03CV060501
Humidité (%)	0,85	0,90
Écoulement (sec)	7,54	6,22
Mesure du Volume apparent		
masse volumique avant tassement	0,521	0,51
masse volumique après tassement	0,588	0,58
aptitude au tassement (ml)	7	7
Analyse granulométrique (centrage en µm)	500	500
Caractères	Poudre blanche d'aspect granulé, homogène, peu électrostatique	Grain blanc de taille homogène électrostatique
Contrôles du Mélange final	03CV052602	03CV061001

TABLEAU 1 (suite)

Exemple 5		Exemple 6
03CV052602		03CV061001
Contrôle du mélange final	2,47 pour 50 g	2,09 5,04 0,57 0,66 10 355 Poudre d'aspect granulé, peu électrostatique, présence de fines, Mélange blanc/jaunâtre. Odeur Orange/Pamplemousse
Humidité (%)		
Ecoulement (sec)		
Mesure du Volume apparent		
masse volumique avant tassement		
masse volumique après tassement		
aptitude au tassement (ml)		
Analyse granulométrique (centrage en µm)		
Caractères		
Format de poinçons	20X9,5 ELLIPSE ALTERNATIVE	20X9,5 ELLIPSE ALTERNATIVE
Contrôles du produit fini	03CDA053101	03CV061101
Humidité (%)		
Masse moyenne (mg)		
Uniformité de masse		
Résistance à la rupture (N)	94 N	129,85N
Dispersion	31 sec effet "flash"	2 min 22 sec 1 min 57 sec 3 min 00 sec
Désagrégation (Eau distillée 37°C)		
Désagrégation (Eau distillée 20°C)		
Contrôles dimensionnels :		
Epaisseur (mm)		
Diamètre (mm)		
Friabilité (%)		
Caractères		
OBSERVATIONS	Améliorer l'aromatisation et l'édulcoration en dispersion	Irrégularité masse / dureté démélange - nouvelle composition

TABLEAU 1 (suite 2)

Composition (Quantités en %)	Exemple 7	Exemple 8
	GAL 332-03 03VG060601	GAL 332-04 03VG060701
Phase interne		
A0130	76,92	76,92
Kollidon 30 poudre	2,08	2,08
Kollidon 30 (solution 20%)	1,00	1,00
Lycatab C	-	-
Phase externe		
Cellulose microcristalline type 12 (Vivapur)	7,00	7,00
Arôme Orange Pamplémousse 35B250	5,00	5,00
Saccharinate de sodium	2,00	2,00
Benzoate de sodium micronisé	1,00	1,00
Crospovidone (kollidon CL)	5,00	2,50
Lycatab C	-	2,50
Lycatab PGS	-	-
Poids Théorique des comprimés (mg)	1300	1300
Mode de séchage	étuve	étuve
Calibrage	1 mm	1 mm
Contrôles du Grain	03CV052202	03CV052202
Humidité (%)	0,85	0,85
Ecoulement (sec)	7,54	7,54
Mesure du Volume apparent		
masse volumique avant tassement	0,521	0,521
masse volumique après tassement	0,588	0,588
aptitude au tassement (ml)	7	7
Analyse granulométrique (centrage en µm)	500	500
Caractères	Poudre blanche d'aspect granulé, homogène, peu électrostatique	Poudre blanche d'aspect granulé, homogène, peu électrostatique

Tableau 1 (suite 3)

	Exemple 7	Exemple 8
Composition (Quantités en %)	GAL 332-03 03VG060601	GAL 332-04 03VG060701
Contrôles du Mélange final	03VG060401	03VG060402
Humidité (%)		
Ecoulement (sec)		
Mesure du Volume apparent masse volumique avant tassement masse volumique après tassement aptitude au tassement (ml)	2,15 pour 50 g	1,97 pour 50 g
Analyse granulométrique (centrage en µm) Caractères		
Format de poinçons	20X9,5 ELLIPSE ALTERNATIVE	20X9,5 ELLIPSE ALTERNATIVE
Contrôles du produit fini	03VG060601	03VG060701
Humidité (%)		
Masse moyenne (mg)		
Uniformité de masse		
Résistance à la rupture (N)		
Dispersion	136N Dispersion environ 1 min	114N / 95N Dispersion > 1 min / 50 sec
Désagrégation (Eau distillée 37°C)		
Désagrégation (Eau distillée 20°C)		
Contrôles dimensionnels : Epaisseur (mm) Diamètre (mm)		
Friabilité (%)		
Caractères		Poreux friable
OBSERVATIONS		

TABLEAU 1 (suite4)

Composition (Quantités en %)	Exemple 9	Exemple 10
	GAL 332-05 03VG061202 / 03CV061201	GAL 332-06
Phase interne		
A0130	76,92	76,92
Kollidon 30 poudre	2,08	2,08
Kollidon 30 (solution 20%)	1,00	1,00
Lycatab C	-	-
Phase externe		
Cellulose microcristalline type 12 (Vivapur)	7,00	-
Arôme Orange Pamplémousse 35B250	5,00	5,00
Saccharinate de sodium	2,00	2,00
Benzoate de sodium micronisé	1,00	1,00
Crospovidone (kollidon CL)	-	-
Lycatab C	-	-
Lycatab PGS	5,00	12,00
Poids Théorique des comprimés (mg)	1300	1300
Mode de séchage	étuve	étuve
Calibrage	1 mm	1 mm
Contrôles du Grain	03VG061102	03VG061102
Humidité (%)	0,94	0,94
Écoulement (sec)	6,12	6,12
Mesure du Volume apparent		
masse volumique avant tassement	0,45	0,45
masse volumique après tassement	0,51	0,51
aptitude au tassement (ml)	8	8
Analyse granulométrique (centrage en µm)	250	250
Caractères	Grain blanc homogène légèrement électrostatique, pulvérulent	Grain blanc homogène légèrement électrostatique, pulvérulent

TABLEAU 1 (suite 5)

Exemple 9		Exemple 10
03VG061201		03VVR061302
Contrôles du Mélange final		
Humidité (%)		
Écoulement (sec)		
Mesure du Volume apparent	2,25 pour 50 g	4,50
masse volumique avant tassement		
masse volumique après tassement		
aptitude au tassement (ml)		
Analyse granulométrique (centrage en µm)		
Caractères		
Format de poinçons	20X9,5 ELLIPSE ALTERNATIVE	20X9,5 ELLIPSE ALTERNATIVE
Contrôles du produit fini	03VG061202	03CV061701
Humidité (%)		
Masse moyenne (mg)		
Uniformité de masse		
Résistance à la rupture (N)		
Dispersion		
Désagrégation (Eau distillée 37°C)		
Désagrégation (Eau distillée 20°C)		
Contrôles dimensionnels : Épaisseur (mm) Diamètre (mm)		
Friabilité (%)		
Caractères		
OBSERVATIONS		Dispersion trop lente

Exemple 11 : Composition dispersible de Metformine HCl 500 mg et 1 000 mg

Deux lots de comprimés de metformine, dosés à 500 mg (lot 23421) et dosés à 1000 mg (lot 23422) ont été réalisés selon les procédés décrits dans les exemples 1 à 4 à partir d'un même mélange (lot 23419). Les concentrations quantitatives et qualitatives en principes actifs et excipients des comprimés de metformine dosés à 500 mg et 1000 mg sont détaillées dans le tableau 2 ci-dessous.

10

Tableau 2

Composition	Formule			Lot 23419 (kg)
	Centésimale (%)	(mg/comprimé)		
Active substance Metformin	76,92	500,00	1000,00	500,00
Excipients				
Povidone	3,08	20,00	40,00	20,00
Cellulose microcristalline	9,50	61,75	123,50	61,75
Saccharinate de sodium	2,00	13,00	26,00	13,00
Benzoate de sodium	1,00	6,50	13,00	6,50
Amidon pregélatinisé	5,00	32,50	65,00	32,50
Arôme citron	2,50	16,25	32,50	16,25
Masse théorique du comprimé (mg)		650,00	1300,00	

Les comprimés obtenus doivent être conformes aux spécifications représentées dans le Tableau 3 ci-dessous.

15

Tableau 3

Substance active	Specifications	
	500 mg	1000 mg
Format des poinçons	12R14	19 x 10
Masse moyenne	650.0 mg +/- 3 %	1300.0 mg +/- 3 %
Uniformité de masse	Conforme à Eur. Ph. (2.9.5)	Conforme à Eur. Ph. (2.9.5)
Subdivision	-	Conforme à Eur. Ph. (2.9.5)
dureté	40 à 80 N	100 à 140 N
Friabilité	≤ 1.0 %	≤ 1.0 %
test de désintégration (20°C)	≤ 3 min	≤ 3 min
Test de désintégration (37°C)	≤ 3 min	≤ 3 min
Finesse de la dispersion	< 710 µm	< 710 µm

5 **a) Caractéristiques pharmacotechniques du grain obtenu**

Les caractéristiques pharmacotechniques du grain sont représentées dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4

10

ESSAIS	Lot 23419
Ecoulement (100 g)	4,92 sec
Volume apparent (100 g) :	
V0	203 ml
V10	190 ml
V500	184 ml
V1250	182 ml
Aptitude au tassement V10-500	6 ml
Masse volumique apparente (g/ml)	
m/V0	0,493
m/V1250	0,550
Humidité résiduelle (%)	1,18
(3 g - 15 min - 100°C)	

b) Distribution granulométrique sur tamis superposés du grain

5 La distribution granulométrique du grain est représentée dans le Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5

Ouverture de maille (µm)	Refus (%)	Refus cumulés (%)
	23419	23419
710	8,90	8,90
500	7,70	16,60
355	8,30	24,90
250	14,00	38,90
180	21,10	60,00
125	26,10	86,10
90	10,30	96,40
Fond	3,60	100,00

10 **c) Caractéristiques pharmacotechniques du mélange final avant compactage**

Les caractéristiques pharmacotechniques du mélange final sont représentées dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6

ESSAIS			Lot 23419
Ecoulement (s)	(100 g)		4,38
Volume apparent (ml)	(100 g)	- V0	195
		- V10	177
		- V500	171
		- V1250	169
Aptitude au tassement (ml)		- V10-500	6
Masse volumique apparente (g/ml)			
		- m/V0	0,51
		- m/V1250	0,59
Humidité résiduelle (%)			2,28
(3 g - 15 min - 100°C)			

5 **d) Distribution granulométrique du mélange final (sur tamis superposés)**

La distribution granulométrique du mélange final est représentée dans le Tableau 7 ci-dessous.

10

Tableau 7

Ouverture de maille (µm)	Refus (%)	Refus cumulés (%)
	23419	23419
710	6,96	6,96
500	7,16	14,12
355	7,26	21,37
250	12,92	34,29
180	21,77	56,06
125	25,15	81,21
90	10,44	91,65
Fond	8,35	100,00

Les comprimés obtenus possèdent les spécifications représentées dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8

5

Contrôles	Normes		Référence
	Metformine 500 mg	Metformine 1000 mg	
<u>caractéristiques</u>			
- Apparence	Comprimé rond	Comprimé rond	-
- Couleur	blanc	blanc	-
<u>Tests</u>			
- Humidité résiduelle*	< 5.0 %	< 5.0 %	Eur. Ph (2.9.5.)
- Masse moyenne (mg)	617,50 à 682,50	1235,00 à 1365,00	Eur. Ph (2.9.5.)
- Uniformité de masse	Conforme	Conforme	Eur. Ph (2.9.5.)
- Subdivision	-	Conforme	Eur. Ph. Monograph (0478)
- Désintégration à 37°C	≤ 3 minutes	≤ 3 minutes	Eur. Ph. Monograph (0478)
- Désintégration à 20°C	≤ 3 minutes	≤ 3 minutes	Eur. Ph. Monograph (0478)
- finesse de dispersion	< 710 µm	< 710 µm	Eur. Ph. Monograph (0478)
- dissolution <i>in vitro</i> dans tampon pH 6,8	≥ 75 % à 15 minutes	≥ 75 % à 15 minutes	Eur. Ph. (2.9.8.)
- Resistance to crushing	40 à 80 N	100 à 140 N	Eur. Ph. (2.9.7.)
- Friability	≤ 1.0 %	≤ 1.0 %	Eur. Ph. (2.9.6)
- Uniformity of content	Conforme	Conforme	
<u>Identification et dosage (HPLC)</u>			
- masse moyenne de substance active	entre 475.0 et 525.0 mg	entre 950.0 et 1050.0 mg	

Exemple 12 : Profil de dissolution *in vitro* des comprimés du lot 23421

10 Le profil de dissolution des comprimés du lot 23421 a été mesuré au cours du temps. Les valeurs mesurées ont été regroupées dans le

tableau 9 suivant, illustré par la figure 1. Les comprimés ont été analysés au début au milieu et à la fin de l'étape de compression.

Tableau 9

5

Temps (min)	Substance active (%)		
	moyenne	début	fin
0	0,00	0,00	0,00
2	97,01	85,73	90,35
5	113,92	110,91	109,67
10	116,96	116,11	110,59
15	117,54	117,37	115,61
20	117,94	117,50	118,33
30	119,47	116,48	116,90

Exemple 13 : Profil de dissolution *in vitro* des comprimés du lot 23422

10 Le profil de dissolution des comprimés du lot 23421 a été mesuré au cours du temps. Les valeurs mesurées ont été regroupées dans le tableau 10 suivant, illustré par la figure 2. Les comprimés ont été analysés au début au milieu et à la fin de l'étape de compression.

Tableau 10

Temps (min)	Substance active (%)		
	moyenne	début	fin
0	0,00	0,00	0,00
2	88,28	90,51	91,14
5	100,56	101,54	102,85
10	100,67	101,21	102,43
15	100,38	100,96	102,05
20	100,12	100,97	102,18
30	99,99	99,33	101,35

EXEMPLE 14 :

Analyse comparative de pharmacocinétique *in vivo* entre des comprimés de metformine dosés à 500 mg selon l'invention et des comprimés de metformine commercialisés sous la marque Glucophage®, au même dosage.

Un groupe de 26 individus, âgés de 18 à 55 ans a été sélectionné pour l'étude et a été divisé en deux sous-groupes (étude randomisée en crossover), respectivement un premier groupe traité avec deux comprimés de metformine orodispersible ou dispersible dosés à 500 mg selon l'invention et un second sous-groupe traité avec deux comprimés de metformine dosés à 500 mg, pelliculés, et commercialisés sous la marque Glucophage®.

Des échantillons d'un volume de 10 ml de sang veineux ont été recueillis sur chaque individu, respectivement avant la prise orale des comprimés et aux temps 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,33 ; 2,67 ; 3 ; 3,33 ; 3,67 ; 4 ; 4,5 ; 5 ; 6 ; 8 ; 10 ; 12 ; 16 ; 24 ; et 36 heures après la prise orale des comprimés de metformine.

La concentration en metformine, exprimée en ng/ml a été mesurée dans chacun des échantillons de sang prélevé.

La moyenne arithmétique de la concentration en metformine au cours du temps, pour l'ensemble des individus a également été calculée, après la phase de traitement par des comprimés de metformine dosés à 500 mg (administrés en deux prises de 500 mg) selon l'invention et après la phase de traitement par des comprimés de metformine dosés à 500 mg (administrés en deux prises de 500 mg), pelliculés, de marque Glucophage®.

La courbe d'évolution de la moyenne arithmétique de la concentration plasmatique en metformine en fonction du temps a été tracée, et est représentée sur la figure 3.

La courbe d'évolution du Log népérien (Ln) de la concentration plasmatique en metformine en fonction du temps a été tracée, et est représentée sur la figure 4.

La concentration plasmatique maximum (C_{max}), le temps nécessaire à l'obtention de la concentration plasmatique maximum (T_{max}) et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique (AUC) ont été mesurés pour chaque traitement.

5 Les valeurs de ces variables, leur moyenne et leur écart-type ont été calculés pour chaque phase de traitement et regroupées dans le tableau 11.

Tableau 11

10

	Comprimés orodispersibles ou dispersibles				Comprimés conventionnels			
Paramètres	Test (Metformine HCl)				Référence (Glucophage®)			
	moyenne	±	SD	IC(%)	moyenne	±	SD	C(%)
AUC ₀₋₄ (ng-h/mL)	12469,38	±	3978,20	31,90	12557,16	±	4060,17	32,33
AUC _{0-inf} (ng-h/mL)	12698,98	±	4036,25	31,78	12729,53	±	4055,31	31,86
C _{max} (ng/h/mL)	1974,83	±	887,24	44,93	1929,79	±	603,57	31,28
Air résiduelle (%)	1,80	±	2,04	113,08	1,50	±	1,58	105,39
T _{max} (h)	2,61	±	0,91	34,74	2,39	±	0,94	39,30
T _{max} * (h)	2,50	±	1,38	-	2,50	±	0,94	-
K _{el} (h ⁻¹)	0,0777	±	0,0385	49,52	0,0741	±	0,0320	43,17
T _{1/2 cl} (h)	11,84	±	7,16	60,44	11,20	±	5,00	44,66

* Les médianes et moyennes interquartiles sont représentées

AUC_{0-t} : aire sous la courbe de concentration plasmatique mesurée entre
15 0 et 24 heures.

AUC_{0-inf} : aire sous la courbe de concentration plasmatique calculée par extrapolation jusqu'à l'infini.

Les variables du tableau 11 ont été comparées dans le tableau 12 ci-dessous.

20

Tableau 12

	AUC_{0-t}	AUC_{0-∞}	C_{max}
Ratio*	74,6 - 88,2	72,5 - 85,6	NS*
I.C. géom 90%*	NS	NS	NS
I.C. intra	86,3 - 97,1	80,7 - 90,8	NS

5 *IC géom 90 : Intervalle de confiance géométrique à 90% calculé sur des données Ln-transformées.

*Ratio : Calculé selon la méthode des moindres carrés selon la formule suivante : $e^{(\text{Metformin HCl} - \text{Glucophage®})} \times 100$

10 Les résultats combinés du tableau 12 ci-dessus montrent que le profil pharmacocinétique *in vivo* de la metformine pour les individus ayant subi la phase de traitement avec les comprimés de metformine dosés à 500 mg (administrés en deux prises de 500 mg) selon l'invention est identique au profil pharmacocinétique des individus ayant subi la phase de traitement par les comprimés de metformine pelliculés,
15 commercialisés sous la marque Glucophage®.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique solide dispersible et orodispersible se
5 présentant en milieu aqueux sous la forme de particules d'une taille inférieure à 710 μm , contenant au moins le principe actif metformine, caractérisée en ce qu'elle comprend :
 - a) de 65% à 90% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel, ou d'une combinaison du
10 principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant.
 - b) de 0,5 à 4% en poids d'un agent liant ou d'une combinaison d'agents liants;
 - c) de 1% à 12% en poids d'un agent désintégrant ou d'une combinaison d'agents désintégrant;
 - 15 d) de 0% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;
 - e) de 0,05% à 3% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ; et
 - f) un ou plusieurs excipients additionnels,
- 20 les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend aussi de 0,01% à 6% en poids d'un agent aromatisant, ou
25 d'une combinaison d'agents aromatisant.
3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le ou les agent(s) liant(s) est (sont) choisi(s) parmi la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthyl cellulose sodique, l'acide
30 alginique, l'hydroxypropylméthylcellulose et l'oxyde de polyéthylène.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le ou les agent(s) désintégrant(s) est (sont) choisi(s) parmi la croscarmellose sodique, la polyvinylpyrrolidone réticulée, le glycolate
35 d'amidon sodique, l'amidon de blé ou de maïs et l'amidon prégélatinisé.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le ou les agent(s) diluant(s) est (sont) choisi(s) parmi le lactose, le mannitol, la cellulose, la cellulose microcristalline et le carbonate de calcium.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le ou les agent(s) édulcorant(s) est (sont) choisi(s) parmi le gluconate, l'aspartame, le cyclamate, le saccharinate de sodium, l'acésulfame de potassium, le xylitol et le maltitol.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le ou les agent(s) aromatisant est (sont) choisi(s) parmi un arôme de fruit, un arôme menthe, un arôme anis, un arôme miel, un arôme vanille, un arôme thé, et un arôme verveine.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le principe actif metformine se présente sous la forme d'un sel choisi parmi les sels de phosphate, sulfate, chlorhydrate, salicylate, maléate, benzoate, éthanedisulfonate, fumarate, succinate, chlorophénoxyacétate, embonate et glycolate.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le principe actif hypoglycémiant de type sulfamide, lorsqu'il est présent, est choisi entre autres parmi le glicazide, le glipizide, le chlorpropamide, le glimepiride et le glibenclamide et leurs dérivés.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend, en outre, un agoniste PPAR Gamma (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) ou Glitazone choisi entre autre parmi le rosiglitazone le pioglitazone, et le balaglitazone et leurs dérivés.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend, en outre un agoniste PPAR Gamma et Alpha ou

Glitazar choisi entre autre parmi le terapglitazar, le muraglitazar, et le ragaglitazar et leurs dérivés.

12. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend, en outre un hypocholestérolémiant de type fibrate tel que le fénofibrate et dérivés.

13. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend, en outre, un principe actif choisi parmi un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase (DPPIV).

14. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend, en outre, de l'acarbose et dérivés

15. Composition selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- a) de 65% à 80% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant;
- b) de 0,5% à 4% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;
- c) de 1% à 10% en poids d'une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau ;
- d) de 0,5% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents liants;
- e) de 0,05% à 3% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ; et
- f) un ou plusieurs excipients additionnels,

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

16. Composition selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle est constituée (i) d'un noyau interne comprenant le principe actif ou la combinaison de principes actifs, en association avec un ou

plusieurs excipients et (ii) d'une couche externe comprenant l'agent édulcorant.

5 17. Composition selon la revendication 16, caractérisée en ce que le noyau interne représente de 75% à 85% en poids et en ce que la couche externe représente de 15% à 25% en poids, par rapport au poids total de la composition.

10 18. Composition selon l'une des revendications 16 ou 17, caractérisée en ce qu'elle est constituée, respectivement, de :

(i) un noyau interne comprenant :

- 15 a) de 65% à 80% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant; et
b) de 0,5% à 4% en poids d'un agent liant ou d'une combinaison d'agents liants;

et

(ii) une couche externe non pelliculée comprenant :

- 20 a) de 0% à 10% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;
b) de 1% à 10% en poids d'un agent désintégrant ou d'une combinaison d'agents désintégrants; et
c) de 0,05% à 3% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ;

25 les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

30 19. Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que l'agent liant est une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000.

20. Composition selon l'une des revendications 18 ou 19, caractérisée en ce que l'agent désintégrant est une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau.

21. Composition selon l'une des revendications 18 à 20, caractérisée en ce qu'elle comprend :

(i) un noyau interne comprenant :

- 5 a) de 76% à 77% en poids du principe actif metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant; et
- b) de 2,5% à 3,5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;

et

10 (ii) une couche externe non pelliculée comprenant :

- a) de 6,5% à 7,5% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants ;
- b) de 4,5% à 5,5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau ; et
- 15 c) de 0,5% à 2,5% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ;

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

20 22. Composition selon l'une des revendications 1 à 21, caractérisée en ce qu'elle est constituée de :

(i) un noyau interne comprenant :

- a) 76,92% en poids du principe actif chlorhydrate de metformine ; et
- b) 3,08% en poids d'une polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau et
- 25 ayant un poids moléculaire compris entre 44 000 et 54 000 ;

et

(ii) une couche externe non pelliculée comprenant :

- a) 7% en poids d'un agent diluant ou d'une combinaison d'agents diluants;
- 30 b) 5% en poids d'une polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble dans l'eau ;
- c) 2% en poids d'un agent édulcorant ou d'une combinaison d'agents édulcorants ;
- d) 5% en poids d'un agent aromatisant ou d'une combinaison
- 35 d'agents aromatisant ; et

e) 1% en poids d'un agent conservateur ;

les pourcentages en poids étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

5 23. Comprimé pharmaceutique non pelliculé hydrodispersible, caractérisé en ce qu'il est constitué d'une composition selon l'une des revendications 1 à 22.

10 24. Comprimé selon la revendication 23, dont le profil pharmacocinétique établi à partir de deux comprimés dosés chacun à 500 mg, est caractérisé, par une aire sous la courbe de concentration plasmatique mesurée *in vivo* (AUC), comprise entre 10000 ng.h/ml et 16250 ng.h/ml et de préférence de l'ordre de 12500 ng.h/ml.

15 25. Comprimé selon la revendication 23 ou 24, dont le profil pharmacocinétique établi à partir de deux comprimés dosés chacun à 500 mg, est caractérisé par une valeur de concentration plasmatique maximum (C_{max}) comprise entre 1600 ng/ml et 2600 ng/ml et de préférence de l'ordre de 2000 ng/ml.

20

26. Comprimé selon l'une des revendications 23 à 25, dont le profil pharmacocinétique établi à partir de deux comprimés dosés chacun à 500 mg, est caractérisé par une valeur de T_{max} comprise entre 2h et 3,25h et de préférence de l'ordre de 2,5 h.

25

27. Comprimé selon l'une des revendications 23 à 26, dosés à 500 mg en chlorhydrate de metformine donnant des résultats qui sont extrapolables aux compositions du même type et comprenant des dosages inférieurs en chlorhydrate de metformine, l'absorption du
30 chlorhydrate de metformine chez l'homme étant linéaire de 0 à 1000 mg.

28. Comprimé selon l'une des revendications 23 à 27, dosé à 500 mg libérant entre 50% et 100% de la dose de principe actif et préférentiellement au moins 80% de la dose de chlorhydrate de

metformine en 5 min dans un milieu tampon physiologique pH 6,8, à 37°C.

29. Procédé pour préparer un comprimé pharmaceutique selon l'une des
5 revendications 23 à 28, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 10 a) préparer le noyau (i) tel que défini dans la revendication 16, par granulation humide d'un mélange des quantités appropriées de metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant, et de l'agent liant ;
- b) sécher les granules obtenus à l'étape a) ;
- c) ajouter aux granules obtenus à l'étape b) le mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie dans la
15 revendication 16 ; et
- d) réaliser une compression des granules obtenus à l'étape c).

30. Procédé pour préparer un comprimé pharmaceutique selon l'une des
20 revendications 23 à 28, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 25 a) préparer le noyau (i) tel que défini dans la revendication 16, par granulation sèche d'un mélange des quantités appropriées de metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant, et de l'agent liant ;
- b) compacter les granules secs obtenus à l'étape a) ;
- c) ajouter aux granules obtenus à l'étape b) le mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie dans la revendication 16 ; et
- 30 d) réaliser une compression des granules obtenus à l'étape c).

31. Procédé pour préparer un comprimé pharmaceutique selon l'une des revendications 23 à 28, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 5 a) préparer un mélange des constituants du noyau (i) tel que défini dans la revendication 16, par granulation sèche d'un mélange des quantités appropriées de metformine, éventuellement sous la forme d'un sel ou d'une combinaison du principe actif metformine avec un principe actif hypoglycémiant, et de l'agent liant ;
- b) ajouter aux granules obtenus à l'étape a), le mélange d'excipients constituant la couche externe (ii) telle que définie dans la revendication 16 ; et
- c)) réaliser une compression des granules obtenus à l'étape b).

1/2

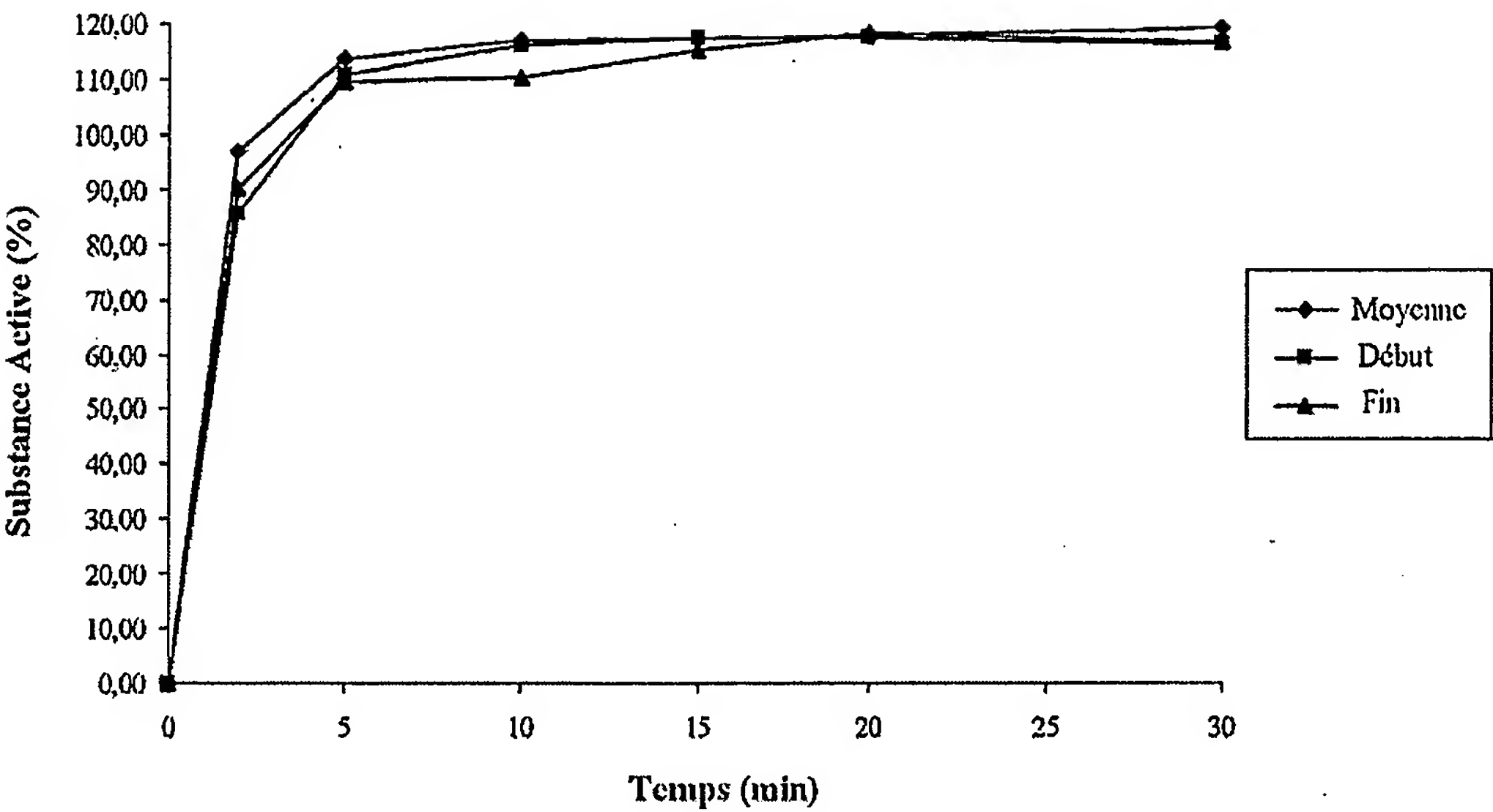


FIGURE 1

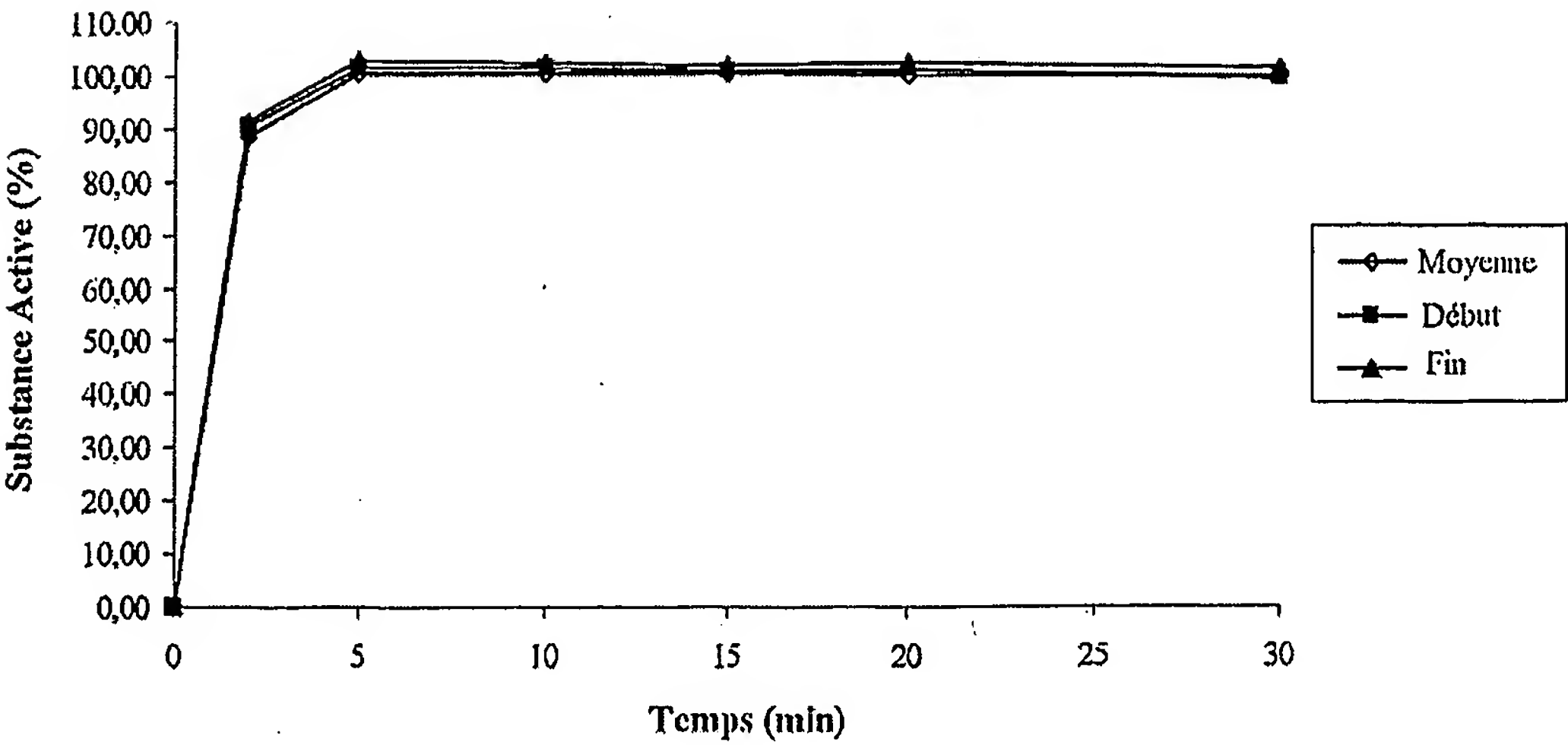


FIGURE 2

2/2

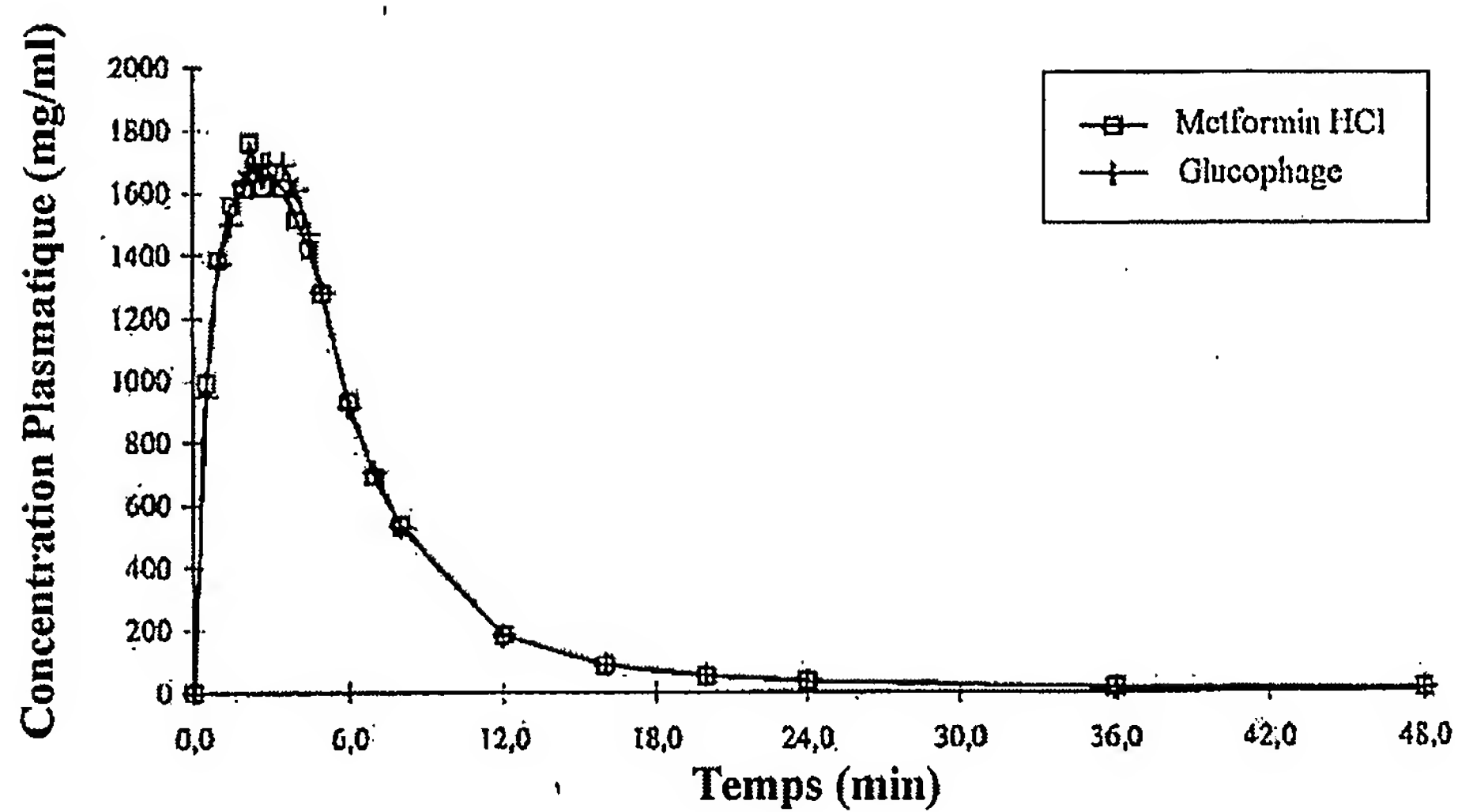


FIGURE 3

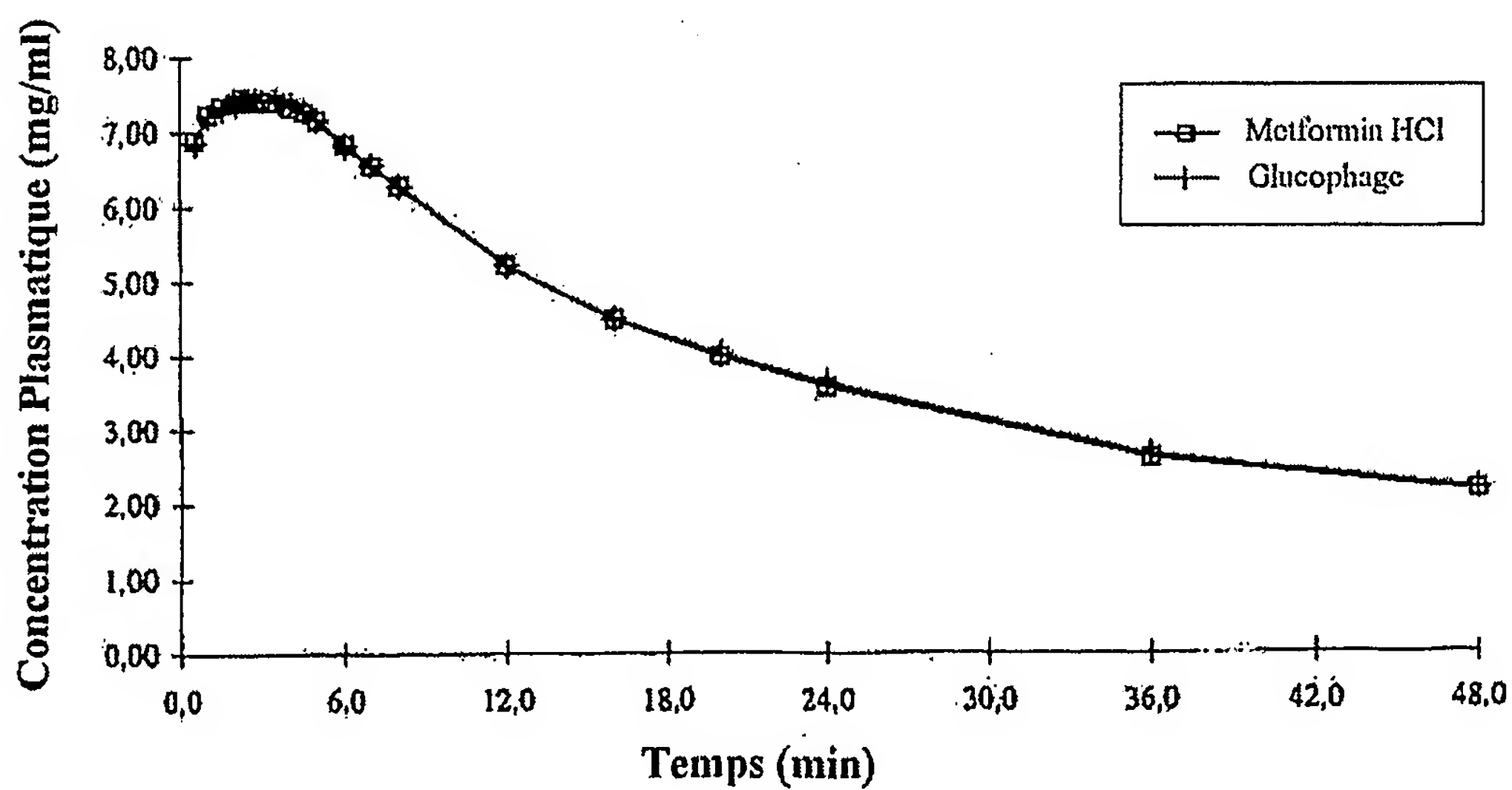


FIGURE 4